

**EMENDAMENTO nr. 2 al CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA
20190360**

Il presente Emendamento nr. 2 al Contratto per Sperimentazione Clinica, effettivo dalla data dell'ultima sottoscrizione ("**Data Effettiva**"), viene stipulato tra:

Azienda Ulss 3 Serenissima (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via Don Federico Tosatto n. 147, 30174 Mestre-Venezia C.F. e P. IVA n. 02798850273, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Edgardo Contato, in qualità di Direttore Generale

E

Amgen S.r.l. a socio unico, con sede legale in Via E. Tazzoli, 6 20154 – Milano C.F. e P.IVA n. 10051170156, iscritta al registro imprese di Milano n. 1337720, capitale Euro 6.500.000,00 I.V., in persona del Procuratore Autorizzato Dott.ssa Maria Luce Vegna, autorizzata dal Legale Rappresentante (in UE) ai fini delle sperimentazioni cliniche, Amgen Europe B.V., con sede legale in Breda-Olanda, a svolgere tutte le attività necessarie alla conduzione di sperimentazioni cliniche in Italia, nonché a sottoscrivere i relativi contratti, in forza di delega/mandato agisce in nome proprio e per conto del promotore della sperimentazione, Amgen Inc, con sede legale in One Amgen Center Drive Thousand Oaks, CA 91320 USA (d'ora innanzi "**Promotore**").

(di seguito anche definite collettivamente – le "**Parti**")

PREMESSO

CHE Amgen e l'Ente hanno stipulato un Contratto per la conduzione della Sperimentazione Clinica datato 28 marzo 2022 che impegna le Parti ad intraprendere una sperimentazione clinica/studio clinico intitolata: "Studio di fase 3 randomizzato, controllato su blinatumomab alternato alla chemioterapia a bassa intensità a confronto con la terapia standard per gli adulti di età più avanzata con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia di nuova diagnosi, con periodo di sicurezza (Studio Golden Gate)" codice protocollo n. 20190360 numero EudraCT 2020-004498-29 (di seguito la "Sperimentazione");

CHE si rende necessario, in concomitanza con l'emendamento al Protocollo n.5 del 22 giugno 2023, modificare l'Art. 4 "Medicinali Sperimentali - Materiali e Servizi", l'Art. 5 "Comodato d'uso" e l'Allegato A "Budget";

TUTTO CIO' PREMESSO

in considerazione delle premesse e dei reciproci accordi, dichiarazioni e garanzie di seguito indicate, le Parti convengono quanto segue:

SEZIONE 1. Definizioni; Riferimenti. A meno che non venga definito in altro modo nel presente Emendamento, ciascun termine definito nel Contratto e utilizzato in questo Emendamento avrà lo stesso significato assegnato a tale termine nel Contratto.

SEZIONE 2. Art.4 “Medicinali Sperimentali - Materiali e Servizi”.L’Art. 4, punto 1 viene così sostituito:

4.11 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Blinatumomab) (in seguito "Medicinali/e Sperimentali/e") nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

La Sperimentazione prevede inoltre l'uso di Non-Investigational Medicinal Products (NIMP) che sono classificati, in accordo alla normativa vigente, come PeIMP (Product Equivalent to IMP): Ciclofosfamide (IV); Rituximab (IV); Citarabina (IV/IT); Desametasone (PO/IV/IT); Filgrastim; Idarubicina (IV); Metotrexato (PO/IV/IT); Peg-Asparaginase (alternativamente ERWINIA/EColi per i soggetti allergici); Vincristina (IV); Doxorubicina (IV); 6-Mercaptopurine (PO); Prednisolone (PO); Mesna; Leucovorina.

Il Promotore fornirà, oltre al Blinatumomab, i seguenti farmaci: Rituximab (IV), Desametasone (PO solo per il trattamento non per pre-fase e pre-dose), 6-Mercaptopurina (PO), Metotrexato (PO), Prednisolone (PO).

In ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, i costi per l’approvvigionamento dei PeIMP previsti dal Protocollo che non saranno forniti dal Promotore, tra cui (elencare tutti i PeIMP che rimborsiamo) saranno anticipati da Amgen, come da accordi con la Farmacia dell’Ente e come specificato nell’Allegato A. La ri-etichettatura dei PeIMP sarà a carico della Farmacia dell’Ente e rimborsata dal Promotore, come indicato nell’Allegato A al presente Contratto. Resta inteso che le somme anticipate e non utilizzate dovranno essere restituite ad Amgen sulla base di redicontazione finale predisposta dall’Ente

.....[omissis]

SEZIONE 3. Art. 5 “Comodato d’uso”. Il punto 1 dell’Art. 5 viene così integrato:

5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo/gli Strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d’uso (di seguito cumulativamente lo “Strumento”):

- n. 1 Pompa di Infusione del valore di circa € 2.360,00 + IVA per paziente arruolato fino ad un massimo di 10 pompe di infusione per centro per consentire la ricalibrazione annuale a cui la pompa di infusione è soggetta;
- n. 1 Tablet del valore di circa € 900,00 + IVA per centro.
- **N. 2 Termometri del valore di circa €80,00 + IVA ciascuno, per centro.**

La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L’Ente e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

SEZIONE 4. Allegato A “Budget”. L’Allegato A viene modificato come di seguito, in calce al presente emendamento

SEZIONE 5. Oneri fiscali. Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell’art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all’art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall’art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l’imposta di bollo sull’originale informatico di cui all’art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l’imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. Ai sensi dell’art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali sono soggette ad IVA in quanto rese a soggetto passivo stabilito in Italia.

SEZIONE 6. Interpretazione delle Modifiche. Ad eccezione di quanto qui emendato o aggiunto, tutti gli altri termini e condizioni del Contratto continueranno ad essere in vigore a tutti gli effetti e sono confermati in tutti i loro aspetti.

Il presente Emendamento entra in vigore, ad ogni e qualsiasi effetto, alla data della sua sottoscrizione da parte dell'ultimo dei soggetti contraenti.

Letto, approvato e sottoscritto (digitalmente)

Per il Promotore
Il Rappresentante Legale
Dott.ssa Maria Luce Vegna
Firma digitale

Per l’Ente
Il Direttore Generale
Dott. Edgardo Contato
Firma digitale

Per presa visione
Lo Sperimentatore Principale
Dott. Matteo Leoncin
Firma digitale

ALLEGATO A–BUDGET

Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nello studio

- Compenso a paziente completato: € 33,528 + IVA

Costo per Paziente

Descrizione Visite	Importo (€)
Screening	975
Cycle 1 Day 1 Induction Cycle	579
Cycle 1 Day 4 Induction Cycle	183
Cycle 1 Day 8 Induction Cycle	418
Cycle 1 Day 9 Induction Cycle	303
Cycle 1 Day 12 Induction Cycle	391
Cycle 1 Day 13 Induction Cycle	303
Cycle 1 Day 15 Induction Cycle	386
Cycle 1 Day 22 Induction Cycle	354
Cycle 1 Day 29 Induction Cycle	374
Cycle 1 Day 36 Induction Cycle	374
Cycle 2 Day 1 Induction Cycle	464
Cycle 2 Day 2 Induction Cycle	354
Cycle 2 Day 3 Induction Cycle	303
Cycle 2 Day 4 Induction Cycle	393
Cycle 2 Day 5 Induction Cycle	303
Cycle 2 Day 8 Induction Cycle	386
Cycle 2 Day 10 Induction Cycle	241
Cycle 2 Day 15 Induction Cycle	374
Cycle 2 Day 29 Induction Cycle	386
Cycle 2 Day 32 Induction Cycle	326
Cycle 1 Day 1 Consolidation Cycle	452
Cycle 1 Day 15 Consolidation Cycle	354
Cycle 2 Day 1 Consolidation Cycle	452
Cycle 2 Day 2 Consolidation Cycle	303
Cycle 2 Day 15 Consolidation Cycle	354
Cycle 2 Day 29 Consolidation Cycle	386
Cycle 1 Day 1 GMALL Re-induction	452
Cycle 1 Day 15 GMALL Re-induction	354
Cycle 3 Day 1 Consolidation Cycle	432
Cycle 3 Day 4 Consolidation Cycle	381
Cycle 3 Day 5 Consolidation Cycle	303
Cycle 3 Day 8 Consolidation Cycle	280
Cycle 3 Day 15 Consolidation Cycle	354
Cycle 3 Day 32 Consolidation Cycle	386
Cycle 4 Day 1 Consolidation Cycle	432

Cycle 4 Day 15 Consolidation Cycle	354
Cycle 5 Day 1 Consolidation Cycle	432
Cycle 5 Day 15 Consolidation Cycle	354
Cycle 6 Day 1 Consolidation Cycle	432
Cycle 6 Day 15 Consolidation Cycle	354
Cycle 1 Day 1 Maintenance Cycle	452
Cycle 1 Day 2 Maintenance Cycle	197
Cycle 1 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 2 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 2 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 3 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 3 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 4 Day 1 Maintenance Cycle	452
Cycle 4 Day 2 Maintenance Cycle	271
Cycle 4 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 4 Day 29 Maintenance Cycle	303
Cycle 5 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 5 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 6 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 6 Day 2 Maintenance Cycle	197
Cycle 6 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 7 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 7 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 8 Day 1 Maintenance Cycle	452
Cycle 8 Day 2 Maintenance Cycle	271
Cycle 8 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 8 Day 29 Maintenance Cycle	303
Cycle 9 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 9 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 10 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 10 Day 2 Maintenance Cycle	197
Cycle 10 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 11 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 11 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 12 Day 1 Maintenance Cycle	452
Cycle 12 Day 2 Maintenance Cycle	271
Cycle 12 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 12 Day 29 Maintenance Cycle	303
Cycle 13 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 13 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 14 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 14 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 15 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 15 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 16 Day 1 Maintenance Cycle	432

Cycle 16 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 17 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 17 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 18 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 18 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 19 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 19 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 20 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 20 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 21 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 21 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 22 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 22 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 23 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 23 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 24 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 24 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 25 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 25 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 26 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 26 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 27 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 27 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 28 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 28 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 29 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 29 Day 15 Maintenance Cycle	271
Cycle 30 Day 1 Maintenance Cycle	432
Cycle 30 Day 15 Maintenance Cycle	271
Safety Follow Up	444
Long Term Follow Up 1	218
Long Term Follow Up 2	218
Long Term Follow Up 3	218
Long Term Follow Up 4	218
Long Term Follow Up 5	218
Long Term Follow Up 6	218
Long Term Follow Up 7	218
Long Term Follow Up 8	218
Long Term Follow Up 9	218
Long Term Follow Up 10	218
Long Term Follow Up 11	218
Long Term Follow Up 12	218
Long Term Follow Up 13	218
Long Term Follow Up 14	218
Long Term Follow Up 15	218

Long Term Follow Up 16	218
Long Term Follow Up 17	218
Long Term Follow Up 18	218
Long Term Follow Up 19	218
Long Term Follow Up 20	218
SUBJECT VISIT TABLE SUBTOTALS	
Screening, Induction, Consolidation & Maintenance Cycles	21,294
Screening, Induction, Consolidation & Maintenance Cycles - Standard of Care GMALL	29,168
Screening, Induction, Consolidation & Maintenance Cycles - Standard of Care HyperCVAD	29,148
LTFU	4,360
MAXIMUM PER SUBJECT FEE	33,528

Inoltre:

Per i soggetti nei bracci SOC MRD positivi che faranno un trattamento con blinatumomab, il Promotore si impegna a rimborsare:

DescrizioneVisita	Importo (€)
Cycle 1 Day 1Standard of Care Arm Blinatumomab	537
Cycle 2 Day 1Standard of Care Arm Blinatumomab	537
Cycle 3 Day 1Standard of Care Arm Blinatumomab	537
Cycle 4 Day 1Standard of Care Arm Blinatumomab	537

Per le visite di restart dopo dose-interruption il Promotore si impegna a rimborsare:

DescrizioneVisita	Importo (€)
Cycle 1 Day 8 and 15 Induction Cycle Interruption 1 and 2	300
Cycle 1 Day 16 Induction Cycle Interruption 1 and 2	197
Cycle 1 Day 22 and 29 Induction Cycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 1 EOI InductionCycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 2 Day 1, 4 and 11 Induction and Cycle Interruption 1 and 2	300
Cycle 2 Day 8, 15, 22 and 29 InductionCycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 2 Day 9 and 12 Induction Cycle Interruption 1 and 2	197
Cycle 2 EOI InductionCycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 2 Day 1 ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	300
Cycle 2 Day 8, 15 and 22 ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 2 Day 9 ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	197
Cycle 2 EOI ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 3 Day 4 ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	300
Cycle 3 Day 11, 15, 22 and 29 ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	280
Cycle 3 Day 12 ConsolidationCycle Interruption 1 and 2	197

Cycle 3 EOI Consolidation Cycle Interruption 1 and 2	280
Cycles 4, 8 and 12 Day 1 Maintenance Cycle Interruption 1 and 2	300
Cycles 4, 8 and 12 Days 8, 15, 22 Maintenance Cycle Interruption 1 and 2	280
Cycles 4, 8 and 12 Day 9 Maintenance Cycle Interruption 1 and 2	197
Cycles 4, 8 and 12 EOI Maintenance Cycle Interruption 1 and 2	280
Cycles 1, 2, 3 and 4 Day 1 Standard of Care Arm Blinatumomab Interruption 1 and 2	300
Cycles 1, 2, 3 and 4 Day 8 Standard of Care Arm Blinatumomab Interruption 1 and 2	280

Screen Failures:

Amgen riconoscerà un Massimo di uno (1) Screen Failure a paziente arruolato che saranno pagati in accordo con la seguente Tabella 2:

Descrizione Visite	Importo (€)
Screen Failure	975.00
Costo Massimo per Screening Failure	975.00

Tutti i pagamenti degli Screen Failure saranno soggetti a verifica da parte dei monitor.

Parte 2 - Costi Aggiuntivi

Amgen rimborserà al centro gli eventuali costi destinati aggiuntivi secondo gli importi contenuti e dettagliati nella Tabella 3.

Tabella 3

Costi Aggiuntivi	Per Procedure (€)	Dettagli	Totale per paziente (€)
Hospitalisation	€ 500	47 per Subject	€ 23,500
Bone Marrow Aspirate	€ 200	20 per Subject	€ 4,000
Blinicyto Bag Changes	€ 55	150 per Subject	€ 8,250
Bone Marrow Biopsy	€ 100	5 per Subject	€ 500
ECHO (Screening only)	€ 570	1 per Subject	€ 570
Additional ECHO for GMALL & HyperCVAD	€ 570	4 per Subject	€ 2,280
MUGA	€ 300	5 per Subject	€ 1,500
Bone Marrow - Cytogenetics & CD19 expression	€ 200	20 per Subject	€ 4,000
Bone Marrow - Cytomorphology (For Local Lab)	€ 90	20 per Subject	€ 1,800
Lumbar Puncture	€ 200	19 per Subject	€ 3,800
Haematology (Consolidation C1D22, if not SOC, Experimental Arm Only)	€ 23	1 per Subject	€ 23
Unscheduled Lab Sample	€ 35	4 per Subject	€ 140
Disease Surveillance	€ 150	16 per Subject	€ 2,400

Costi di Radiologia:

Amgen rimborserà al centro i costi di radiologia secondo gli importi contenuti e dettagliati nella Tabella di seguito riportata:

Costi Aggiuntivi	Per Procedure (€)	Dettagli	Totale per paziente (€)
CT Abdomen of Liver (GMALL Regimen prior to starting Consolidation Cycle 1, if not SOC)	€ 350	1 per Subject	€ 350
MRI Abdomen of Liver (GMALL Regimen prior to starting Consolidation Cycle 1, if not SOC)	€ 450	1 per Subject	€ 450
Ultrasound Abdomen of Liver (GMALL Regimen prior to starting Consolidation Cycle 1, if not SOC)	€ 150	1 per Subject	€ 150

Costi di Farmacia:

Amgen rimborserà al centro i costi destinati alla Farmacia secondo gli importi contenuti e dettagliati nella Tabella 4:

Tabella 4 Costi di Farmacia	Dettagli	Per Procedure (€)	Totale a centro (€)
Blinicyto Prep and Dispensing	150 per Subject	€ 60	€ 18,000
Relabeling	1 per Site	€ 1,000	€ 1,000
Totale per centro		€ 19,000	

Amgen anticipa costi farmacia come da Tabella 5 di seguito riportata:

Anticipo Farmacia	Dettagli	Totale (€)
Anticipo PeIMP – 1a tranche	All'attivazione del Centro	15,000
Anticipo PeIMP – ulteriori tranche (fino ad un massimo di 3)	Su richiesta del Centro	5,000 a tranche

Parte 3 - Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nello studio clinico

Amgen rimborserà le spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nello studio clinico come dettagliato nell'Allegato C - REGOLE E PROCEDURA PER LA COPERTURA DELLE SPESE "VIVE" A PAZIENTI CHE PARTECIPANO ALLO STUDIO CLINICO.

Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni data fattura con bollettino PagoPa;

- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista semestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore.